Aus der Universitäts-Hautklinik in Marburg
Direktor: Professor Dr. A. Ruete.

Untersuchungen über die Histaminempfindlichkeit des Allergikers

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR ERLANGUNG DES DOKTORGRADES
IN DER GESAMTEN MEDIZIN DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT DER
PHILIPPS-UNIVERSITÄT ZU MARBURG

vorgelegt von

Hans Landgraff
aus Wuppertal-Barmen

MARBURG (LAHN) 1939
BUCHDRUCKEREI HERMANN BAUER

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der
Philipps-Universität Marburg am 30. Juni 1939.

Referent: Prof. Dr. Ruete.

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Bei Bearbeitung der Frage wie der hemmende Einfluß der ultravioletten Strahlen auf die Antigen-Antikörper-Reaktion der Haut zu erklären ist, verwandten Albus und Mörbel (1938) nach einer vor kurzem erschienenen Veröffentlichung Histamindihydrochlorid, das sie intrakutan injizierten; sie maßen die Vergrößerung der so entstandenen Quaddel und stellten als Nebenbefund fest, daß die Größenzunahme der Histaminquaddel beim Allergiker höher ist als beim Nichtallergiker, und daß sich dieser Unterschied durch eine zusätzliche Histamin-Belastung, wie diese Autoren sie durch eine erythembildende Höhensonnenbestrahlung zu setzen glaubten, noch deutlicher machen läßt.

Wenn es auch verfrüht wäre, dieser nebenher erwähnten Tatsache eine erhöhte Bedeutung zuzumessen, so erschien es doch interessant, diesen Befund durch eine etwas weiter ausgebaute Versuchsanordnung genauer zu verfolgen. Allerdings geschah dies in der Absicht, die von Albus vermutete geringere Histaminase-Aktivität des Allergikers durch gesicherte experimentelle Grundlagen weiter zu beweisen und begründete Voraussetzungen für einen quantitativ-vergleichenden Histaminase-Nachweis am Allergiker und Gesunden zu schaffen.

Bevor wir aber zu unseren Untersuchungen übergehen, wollen wir einen kurzen Ueberblick über die bisher vorhandene Literatur dieses Gebietes geben, um zugleich zu zeigen, daß die gedanklichen Grundlagen von Art und Form unserer experimentellen Anordnung richtig und deren Ergebnisse beweiskräftig sind.

Als erste vermuteten Dale und Laidlaw (1919) in dem Histamin das anaphylaktische Shockgift. Für Dörr (1929) steht die Aehnlichkeit dieser beiden Stoffe außer Zweifel, wenn er sich auch noch damit begnügen zu können glaubt, die Shockerscheinungen durch rein physikalische Vorgänge und Veränderungen an den Oberflächen der allergisierten Zellen zu erklären. In Anbetracht gewisser Wirkungsdifferenzen, die man bei genauerer pharmakologischer Analyse zwischen beiden Stoffen findet, stellt Dörr wiederum an gleicher Stelle heraus, daß der Histamineffekt bei anaphylaktischen Prozessen durch begleitende, für die Vergiftung aber unwesentliche Vorgänge kompliziert werden könne. — Wir erinnern an die Möglichkeit eines im Vergleich zur plötzlichen Histamininjektion mehr allmählich entstehenden Shockgiftes, ferner an die vermutliche Mitbeteiligung des Acetylcholins; also alles Vorgänge, welche die anaphylaktische Reaktion ungleich komplexer gestalten

können als die einfache Histaminwirkung. — Inzwischen haben sich die Hinweise, die eine Identität des Shockgiftes mit dem Histamin nahelegen, außerordentlich gehäuft. Genannt seien nur die experimentellen Arbeiten von Bartosch, Feldberg und Nagel (1933), Schild (1936), Dragstedt und Mead (1936), die teils in der Durchströmungsflüssigkeit isolierter Organe, teils in ableitenden Gefäßen von Shockorganen im Körperverbande während der Antigen-Antikörper-Reaktion einen Stoff nachwiesen, der die pharmakologischen Eigenschaften des Histamins besitzt.

Die Forderung Burchards (1934), daß erst ein chemischer Nachweis des Histamins dieses mit dem Shockgift beweiskräftig identifiziert, wird dadurch hinfällig, daß die shockauslösende Histaminmenge derartig gering ist, daß sie chemisch überhaupt nicht mehr erfaßt werden kann. Selbst die bisher als maximal beobachtete Histaminmenge von 0,2 γ in 1 ccm Blut, die Barsoum und Gaddum (1936) bei ausgedehnten Verbrennungen fanden, liegt noch unter der Schwelle eines chemischen Nachweises. Allerdings konnten Ackermann und Mohr (1938) vor kurzem Histamin „in größeren Mengen aus Leber isolieren und damit dessen Existenz im Warmblüterorganismus endgültig bestätigen". Voraussichtlich wird es ihrer Methode vorbehalten bleiben, die Rolle des Histamins in der Anaphylaxie durch einen quantitativ-vergleichenden Nachweis an Hunden, deren Shockorgan bekanntlich die Leber ist, exakt sicher zu stellen.

Wenn wir nun noch die Befunde Kalks (1929) berücksichtigen, der bei zu Urtikaria factitia neigenden Patienten durch einfaches Bürsten der Haut einen starken Anstieg der Magensalzsäurewerte erreichen konnte, Befunde, die also beweisen, daß das Quaddelgift auch die Salzsäure produzierenden Nebenwirkungen des Histamins teilt, so glauben wir die Wesensgleichheit zwischen dem anaphylaktischen Shockgift und Histamin als feststehend betrachten zu dürfen, zumindest aber erscheint uns das Experimentieren mit Histamin, generell im Rahmen der Anaphylaxieforschung, als berechtigt.

Ausgehend von den erwähnten Nebenbefunden von Albus und Mörbel, daß der Allergiker wesentlich stärker auf Histamin reagiert als der Gesunde, und daß sich dieser Unterschied durch eine zusätzliche Höhensonnenbestrahlung noch verstärken läßt, wäre noch die Frage zu erörtern, ob das UV.-Licht tatsächlich als histaminbildender Reiz angesehen werden darf; denn die Autoren wollen dieses Phänomen dadurch erklären, daß der zusätzliche, durch UV.-Licht entstandene Histaminstoß die Histaminase-Aktivität beim Gesunden steigert (Fermentadaptation), beim Allergiker dagegen herabsetzt (konstitutionelle Minderwertigkeit des Allergikers bezüglich Histaminase-Aktivität). Auf diese Frage sind Albus und Mörbel nicht näher eingegangen, da sie diese nur zur Erklärung eines Nebenbefundes heranzogen; sie ist aber für die gedanklichen Grundlagen der vorliegenden Arbeit von ausschlaggebender Bedeutung. Sie soll kurz daher beleuchtet werden, obwohl Meinungsverschiedenheiten hierüber nicht mehr bestehen dürften.

Erstmalig vermutete Lewis (1926) H-Substanzen als verantwortlichen Faktor des Lichterythms. Ellinger (1930) konnte durch UV.-Bestrahlung des Histidins sowohl in wässriger Lösung, als auch in Substanz einen Dünndarm kontrahierenden Stoff erzielen. Bourdillon, Gaddum und Jenkins (1930) prüften und bestätigten diesen Versuch und erkannten in der neugebildeten Substanz wegen ihres pharmakologischen Verhaltens Histamin (vergl. auch Holtz (1934)). Von Järnecke (1938) wurde der Nachweis erbracht, daß auch in der lebenden menschlichen Haut die Umwandlung von Histidin in Histamin durch UV.-Bestrahlung erfolgt, indem er sowohl durch lokale Applikation von Histidin, als auch durch histidinreiche Ernährung ein stärkeres UV.-Erythem als in Kontrollfäden erzielen konnte. Auch in seinen Nebenwirkungen gleicht diese, durch UV.-Licht gebildete H-Substanz dem Histamin: Ellinger (1932) stellte nämlich experimentell und statistisch fest, daß der sog. „vegetativ Stigmatisierte" um etwa 250—360% lichtempfindlicher als eine normale Vergleichsperson ist, und daß diese Lichtempfindlichkeit im Frühjahr und Herbst ein deutliches Maximum aufweist, zu Zeiten also, wo die Beschwerden der Magenulcuskranken eine Häufung und Verstärkung erfahren. Nebenbei sei erwähnt, daß Ellinger die schwankende Lichtempfindlichkeit dieser Konstitutionstypen mit periodischen Aenderungen der Schilddrüsenfunktion in Zusammenhang bringt. Diese Ausführungen mögen genügen, um den gedanklich vorausgesetzten Histaminstoß, der durch UV.-Bestrahlung entsteht, als hinreichend fundiert zu erweisen.

In unserer Versuchsanordnung hielten wir uns an die von Albus und Mörbel angegebene Methodik, nur mit dem Unterschied, daß wir Histamin nicht in der Verdünnung $1:10^3$ intracutan injizierten, sondern in einer Verdünnungsserie $1:10^4$, $1:10^5$ und $1:10^6$, nachdem wir festgestellt hatten, daß in diesen Verdünnungsstufen, die in nachfolgenden Kurven der Einfachheit halber mit D 4, D 5, D 6 bezeichnet sind, die Streuung am geringsten und die Meßgenauigkeit am größten ist. Um die Meßgenauigkeit noch weiter zu erhöhen, setzten wir von jeder Histaminverdünnung je 2 Quaddeln, und zwar auf die rechte und linke Seite der Rükkenhaut, da nämlich Albus und Mörbel erwähnen, daß bei einigen Versuchspersonen eine seitenverschiedene Histaminempfindlichkeit zu beobachten ist; ein Befund, den auch wir bestätigen konnten.

Der Ablauf des Versuches gestaltete sich folgendermaßen: am 1. Tag intracutane Histamininjektion in die Rückenhaut, am 2. Tag eine 5 Minuten lange Höhensonnenbestrahlung der Bauchhaut in 1 Meter Abstand, am 3. Tag erneute Histamintestung auf der Rückenhaut, wobei Infiltrationsgebiete der ersten Testung vermieden wurden wegen der immerhin denkbaren Empfindlichkeitsänderung.

Jede Quaddel wurde unmittelbar nach dem Setzen und nochmals nach 15 Minuten auf ihren Flächeninhalt hin gemessen.

Nach der Formel

$$X = \frac{100 \cdot (I-i)}{i}$$

wurde die prozentuale Größenzunahme jeder Quaddel errechnet und später der Mittelwert der Größenzunahmen von den beiden Quaddeln gleicher Histaminverdünnung verwertet. Die Kontrollen wurden in gleicher Weise behandelt, nur daß die Höhensonnenbestrahlung am 2. Tag fortfiel.

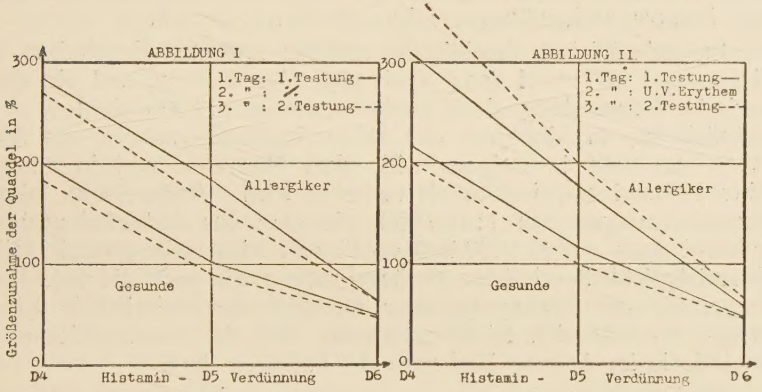
Im ganzen wurden 46 Personen untersucht. 30 von ihnen, darunter 18 Allergiker und 12 Nichtallergiker, dienten dem eigentlichen Versuch, sie wurden also mit Höhensonne bestrahlt. Die übrigen 16 verwandten wir als unbestrahlte Kontrollen. Unter ihnen befanden sich 9 Allergiker und 7 Gesunde. Unter allergischen Erkrankungen verstanden wir neben Heufieber, Urticaria, Quincködem und Arzneimittelidiosynkrasie im weiteren Sinne auch hyperergische Reaktionen wie z. B. Berufsekzeme, exsudative Formen der endogenen Dermatitis, Pleuritis usw. Es ist wichtig, schon an dieser Stelle hervorgehoben zu werden, daß jeder Allergiker der Versuchspersonen nicht während der Manifestation seiner Krankheit, sondern stets im rezidivfreien Intervall, also zu einer Zeit völliger klinischer Gesundheit untersucht wurde. Wir werteten sogar noch solche Personen als Allergiker, die beispielsweise vor Jahren einmal an Urticaria oder als Kleinkind an einem Säuglingsekzem gelitten hatten, in der Folgezeit aber ohne allergische Beschwerden geblieben waren. Diese strenge Sonderung, wegen der wir auf das Patientenmaterial der Klinik größtenteils verzichten mußten und auf freiwillig sich stellende Kommilitonen angewiesen waren, hatte ihren Grund darin, daß wir ja auf konstitutionelle Eigenheiten des Allergikers fahnden wollten, und daß mit der Möglichkeit zu rechnen war, daß etwaige, hierbei erhobene Befunde durch eine manifeste Allergose überlagert und sogar entstellt werden konnten. Es wird damit klar, daß durch diese weite Begrenzung des untersuchten Krankenmaterials die Wahrscheinlichkeit für einen wirklichen Befund sehr gering wird, daß aber dennoch erhobene Unterschiede von erhöhter Ueberzeugungskraft sein müssen. Schließlich muß noch erwähnt werden, daß die Testversuche in sonnenarmen Jahreszeiten (Herbst, Winter, Frühjahr) ausgeführt wurden, um die Versuche nicht durch ein natürliches Sonnenerythem zu komplizieren oder ganz zu vereiteln.

Die Ergebnisse bringen wir der Uebersicht halber in Kurven, wobei wir auf der Ordinate die Größenzunahme der Quaddeln in % und auf die Abszisse die Histaminstufen in steigender Verdünnung eintragen.

Um zu zeigen, wie sehr die jeweiligen absoluten Werte unter

den Versuchspersonen schwanken, wie gleichsinnig aber stets die Aenderung der Werte durch Histamin-Belastung (Einfluß der 1. Testung auf die 2. oder Einfluß des UV.-Lichtes auf die 2. Testung) verläuft, bringen wir zuvor noch von je 1 typischen Versuchsperson Einzelergebnisse in Form der prozentualen Größenzunahme der Histaminquaddeln.

	unbestrahlt				bestrahlt			
Gesunde	Vp. Bassenberg	Histaminverdünnung	D^4	D^5	D^6	Vp. Hoffmann	Histaminverdünnung	D^4	D^5	D^6
	Testung 1.		240	110	51	Testung 1.		179	76	21
	Testung 2.		185	98	46	Testung 2.		165	72	21
Allergiker	Vp. Domning		D^4	D^5	D^6	Vp. Oesterle		D^4	D^5	D^6
	Testung 1.		175	115	35	Testung 1.		416	300	108
	Testung 2.		144	102	22	Testung 2.		516	390	123



Beurteilung:

Aus Abbildung I, in der wir die Werte der unbestrahlten Kontrollen bringen, geht hervor, daß der Allergiker bedeutend empfindlicher gegen Histamin ist als der Gesunde (vergl. die beiden ausgezogenen Linien!), und daß die erste Testung auf die zweite jenen Effekt ausübt, der die Quaddeln der zweiten Testung nicht ganz so groß wie bei der ersten werden läßt (vergl. die gestrichelten Linien!). Mit anderen Worten heißt das, daß sowohl der Gesunde, als auch gerade der Allergiker eine gewisse Anpassungsfähigkeit an die durch die erste Testung einverleibte Histaminmenge besitzt. Wenn wir die Kurvenpunkte über der Histaminverdünnung D 5 betrachten, kann sogar gesagt werden, daß dieses Anpassungsvermögen beim Allergiker sogar noch größer ist als beim Gesunden, wenn nur die erstmalig gegebene Histaminmenge klein

genug ist. Wir glauben in der Annahme nicht zu weit zu gehen, wenn wir zur Erklärung dieser eigenartigen Tatsache anführen, daß die zunächst noch hypothetische Histaminabbaufähigkeit, die beim Allergiker herabgesetzt zu sein scheint, sich beim Gesunden in optimaler Funktion befindet und sich daher nicht mehr wesentlich steigern läßt, daß sie aber beim Allergiker, eben wegen ihres Darniederliegens sehr wohl durch kleinste Histaminmengen gesteigert werden kann.

Dieser Befund bestätigt die Richtigkeit des von Ramirez und George (1924), Dzsinich (1935), Gotsch (1936) und Rusznyak (1937) eingeschlagenen Weges„ allergische Erkrankungen mit Histamininjektionen zu „desensibilisieren". Angesichts der Ergebnisse von Albus und Mörbel, die bei einer Histaminverdünnung 1:1000 beim Allergiker eine erhöhte Empfindlichkeit gegen die zweite Histamininjektion fanden, muß jedoch gefordert werden, daß eine Histaminbehandlung nicht unter der Verdünnung 1:100 000 als Anfangsdosis eingeleitet werden darf. In der Tat hatte Dzsinich, der mit kleineren Histamindosen arbeitete, bessere Behandlungserfolge als Rusznyak.

In gedanklicher Vereinigung unserer und der Ergebnisse von Albus und Mörbel kann somit abgeleitet werden, daß die therapeutische Verwendung einer Histaminlösung 1:1000 sinnlos, sogar schädlich ist, da hierdurch das Histaminabbauvermögen des Allergikers, das man ja steigern will, glatt überrannt und in eine erhöhte Histaminempfindlichkeit verkehrt wird. Andererseits können Histaminlösungen von 1:100 000, die man aus Sicherheitsgründen vielleicht noch auf 1:1000 000 verdünnen wird, sehr gut die Histaminverträglichkeit erhöhen. Berücksichtigen wir noch die Injektionsmenge, die zur Erzeugung einer Quaddel durchschnittlich 0,1 ccm beträgt, so läßt sich leicht errechnen, daß die therapeutische Histamindosis im Anfang höchstens 1 γ betragen darf.

Es könnte nun als eine ohne weiteres nicht haltbare Behauptung aufgefaßt werden, wenn wir — wie eben geschehen — den Unterschied zwischen unseren und den Befunden von Albus und Mörbel dadurch zu erklären versuchen, indem wir sagen, eine Injektion von etwa 0,1 ccm Histamin 1:1000 sei für einen Allergiker eine zu große Belastung, die sein an sich vorhandenes Histaminabbauvermögen erschöpft und sogar eine erhöhte Histaminempfindlichkeit hinterläßt. Der Beweis für die Richtigkeit dieser Annahme wird durch Abbildung II erbracht, in der wir die erhaltenen Werte von bestrahlten Versuchspersonen bringen und die zugleich beweist, daß die UV.-Bestrahlung tatsächlich als ein mehr oder minder physiologischer Histaminstoß und für den Allergiker als eine Histaminüberbelastung aufzufassen ist. Wir sehen nämlich bei einem Vergleich beider Abbildungen, daß beim Gesunden die Histaminabbaufähigkeit trotz des zusätzlichen Histamin-

reizes gleichgeblieben, vielleicht noch etwas erhöht worden ist, ein Vorgang, der von Albus und Mörbel als Fermentadaptation des Gesunden gedeutet wurde. Dagegen zeigen die Kurven des Allergikers in Abbildung II eine genaue Umkehrung gegenüber Abbildung I. Wie gesagt, heißt dies also, daß die Histaminabbaufähigkeit durch das unter Ultraviolett-Licht erzeugte Histamin erschöpft worden ist, wodurch der Allergiker gegen die zweite Histamintestung schutzloser gemacht wird.

Wir wollen nun zu der eingangs aufgestellten Forderung, berechtigte gedankliche Grundlagen für das Projekt eines quantitativ vergleichenden Histaminase-Nachweises zu erbringen, zurückkehren. Dieses war ja das Ziel dieser Arbeit. Durch das bisher Gesagte dürfte es hinreichend erwiesen sein, daß der geplante Fermentnachweis durchaus gerechtfertigt ist und lohnend sein wird. Da die Aktivität des Fermentes wohl in den seltensten Fällen auf direktem Wege, d. h. durch quantitative Isolierung des Fermentes selbst[1] erhoben werden kann, sondern meist indirekt an der abgebauten Menge des spezifischen Stoffes (in diesem Falle Histamin) gemessen werden muß, und da die von uns angewandte Methode ebenfalls als ein gewisser indirekter Nachweis der Fermentaktivität aufgefaßt werden darf, glauben wir sogar, gewisse Voraussagen über die Ergebnisse des vorgesehenen Histaminase-Nachweises machen zu können. Man wird, falls unter statischen Gesichtspunkten in einmaligen Proben untersucht wird, feststellen können, daß die Organe des Gesunden (z. B. Blut) mehr Histamin abbauen, als das Blut von manifesten und auch von latenten Allergikern. Sollte sich ein derartiger unterschiedlicher Befund nicht erheben lassen, so wird dieser jedoch zu erzielen sein, wenn zwischen zwei Materialproben der gleichen Versuchsperson eine zusätzliche Histaminbelastung eingeschaltet wird, wenn man also bei der Untersuchung ein mehr dynamisches Prinzip walten läßt. Das letztere wird sogar zu fordern sein, da die Histaminase-Aktivität, wie überhaupt die Aktivität jedes Fermentes nicht einen festen Zustand, sondern eine bewegliche Funktion darstellt.

Zum Schluß wollen wir nicht verhehlen, an der von uns angewandten Methodik Kritik zu üben. Wir geben zu, daß die Messung von Intrakutan-Quaddeln zu vielen Fehlereinflüssen unterworfen ist, um eine daraus abgeleitete Beurteilung vorbehaltlos hinnehmen zu können. Wir sehen aber vorderhand keine andere Möglichkeit, die es gestattet, Aussagen über die Histaminempfindlichkeit des Menschen zu machen. Wir waren daher bemüht, die Fehlergrenzen auf die eingangs geschilderte Weise einzuengen. Schließ-

1) Wahrscheinlich wird sich die Histaminase nie als solche erfassen lassen, da sie nach neueren Untersuchungen nicht ein Ferment, sondern eine Funktion mehrerer Fermente zu sein scheint. Vergleiche die Arbeiten von Holtz und Heise (1937), Holtz, Heise und Spreyer (1938) und Zeller (1938).

lich bauen sich unsere Betrachtungen ja weniger auf absolute, als vielmehr auf relative Werte auf. Mit einiger Vorsicht wird daher die absolute Histaminempfindlichkeit anzusehen sein, die wir als unterschiedlich zwischen Gesunden und Allergikern bei der ersten Testung fanden, obwohl dieser Unterschied in kurvenmäßiger Darstellung trotz großer Streuungsbreite der Einzelwerte gerade am deutlichsten ist. Wir haben daher unsere Betrachtungen weniger an diese absolute Histaminempfindlichkeit geknüpft, als vielmehr, und das ist wesentlich, an die Aenderung der Histaminempfindlichkeit, die wir sowohl an unbestrahlten, als auch an bestrahlten Versuchspersonen mit konstanter Regelmäßigkeit beobachteten, je nachdem ob diese Versuchsperson nun Allergiker oder Gesunde waren. Man könnte uns nun den Vorwurf machen, daß es aus diesem Grunde vielleicht irreführend wäre, die erhaltenen Ergebnisse in eine kurvenmäßige Darstellung zu pressen. Wir haben dies dennoch getan, weil eine derartige Darstellungsform übersichtlicher wirkt und eine Diskussion erleichtert.

Zusammenfassung.

Nach eingehender Würdigung der bisher vorhandenen Literatur über das Histamin und seine Bedeutung in der Anaphylaxie wird an Hand von Testversuchen nachgewiesen,

1. daß der Gesunde, aber auch der Allergiker ein gewisses Anpassungsvermögen an Histamin besitzt,
2. daß dieses Anpassungsvermögen beim Allergiker durch zusätzliche Histaminbelastung leicht erschöpft werden kann, während der Gesunde unter den gleichen Bedingungen weiterhin anpassungsfähig bleibt.

Auf Grund dieser Ergebnisse wird ein quantitativ-vergleichender Histaminase-Nachweis für gedanklich hinreichend fundiert und für lohnend gehalten. Zum Schluß wird die angewandte Methode hinsichtlich ihrer Brauchbarkeit kritisiert.

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, Herrn Professor Dr. Ruete für die freundliche Ueberlassung der Arbeit und Herrn Dr. Albus für die wertvollen Hinweise ergebenst zu danken.

Schrifttum.

Ackermann und Mohr: Z. physiol. chim. *252,* 75 (1938).
Albus und Mörbel: Klin. Wschr. *46,* 1619 (1938).
Bartosch, Feldberg und Nagel: Pflügers Arch. *231,* 616 (1933), ref. n. Kongrzblt. *71,* 728 (1933).
Barsoum und Gaddum: Clin. Sci. *2,* 357 (1936), ref. n. Kongrzblt. *89,* 372 (1937).
Bourdillon, Gaddum und Jenkins: Proc. roy. Soc. London 106, *388* 388 (1930), ref. n. Kongrzblt. *61,* 211 (1931).
Burchard: Klin. Wschr. *1934 II* 1073 ff.
Dale und Laidlow: J. of phys. *52,* 355 (1919), ref. n. Dörr: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1. Bd. II. Teil, S. 913.
Dörr: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, 1. Bd. II. Teil, Seite 912 ff. Verlag Fischer und Urban und Schwarzenberg, Jena, Berlin und Wien (1929).
Dragstedt und Mead: J. of Pharmakol. *57,* 419 (1936), ref. n. Kongrzblt. *89,* 370 (1937).
Dzsinich: Klin. Wschr. *1935 II,* 1612 ff.
Ellinger: Naunyn-Schmiedbergs Arch. *153,* 120 (1930), ref. n. Kongrzblt. *59,* 179 (1931).
Ellinger: Z. klin. Med. *122,* 272 (1932), ref. n. Kongrzblt. *69,* 460 (1933).
Gotsch: Z. klin. Med. *129,* 593 (1936), ref. n. Kongrzblt. *85,* 501 (1936).
Holtz: Naunyn-Schmiedebergs Arch. *175,* 97 (1934).
Holtz, Heise und Spreyer: ebenda *Bd. 188,* 580 (1938).
Järnecke: Arch. f. Dermat. u. Syph. *177,* 151 (1938).
Kalk: Klin. Wschr. *1929, I,* 74.
Lewis: Die Blutgefäße der menschlichen Haut und ihr Verhalten gegen Reize. 51, 52, 113 ff. Verlag Karger Berlin (1928).
Ramirez und George: Med. Journ. a. record *119, II,* 71 (1924), ref. n. Kongrzblt. *34,* 63 (1924).
Rusznyak: Med. Klin. *1937, I,* 303.
Schild: Quart. J. exper. Physiol. *26,* 165 (1936), ref. n. Kongrzblt. *90,* 76 (1937).
Zeller: Helv. Chim. Acta *21,* 1645 (1938).

Lebenslauf.

Am 29. August 1913 wurde ich als Sohn des Beamten Alfred Landgraff und seiner Ehefrau Marta, geb. Krone in Wuppertal-Barmen geboren. Dort besuchte ich von 1920—1933 die Volksschule und das städtische Reformrealgymnasium, wo ich Ostern 1933 meine Reifeprüfung ablegte. Von April bis Oktober 1933 genügte ich meiner Arbeitsdienstpflicht im Arbeitslager Brachwitz bei Halle (Saale).

Im W.S. 1933/34 begann ich in Marburg mit dem Studium der Medizin. Nach 2 Semestern — im Oktober 1934 bestand ich hier das Vorphysikum und nach 3 weiteren Semestern — im Februar 1936 — das Physikum mit der Note „gut".

In den beiden ersten klinischen Semestern studierte ich in Düsseldorf und in dem darauf folgenden Sommersemester in Graz. — Im Wintersemester 1937/38 kam ich wieder nach Marburg, um mein Studium zu beenden und um hier das Medizinische Staatsexamen abzulegen. Von September 1938 bis Dezember 1938 genügte ich meiner Wehrpflicht bei dem I. R. 116 in Gießen. Am 23. Mai 1939 beendigte ich in Marburg das Staatsexamen mit der Note gut.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Alverdes, Becher, Claussen, Dittler, Foerster, Göppert, Gremels, Grüneisen, Jakobshagen, Kehrer, Kestermann, Klapp, Klewitz, Kretschmer, Kutscher, Meerwein, Nauck, Pfannenstiel, Rix, Ruete, Versé, Zeiger.

in Düsseldorf: Edens, Frey, Haag, Huebschmann, Knipping.

in Graz: Berger, Hofer, Koch, Loewy, Pillat, Reichel, Zacherl.